

Requested document: [EP0094564 click here to view the pdf document](#)

## Azolyl-methyl oxiranes, their preparation and use as medicaments and plant protecting agents

Patent Number: EP0094564

Publication

date: 1983-11-23

Inventor(s):

JANSSEN BERND DR; MEYER NORBERT DR; POMMER ERNST-HEINRICH DR;  
AMMERMANN EBERHARD DR; KOHLMANN FRIEDRICH-WILHELM DR; WESENBERG  
WALTER; HEBERLE WOLFGANG DR

Applicant(s):

BASF AG (DE)

Requested

Patent:  EP0094564, A3, B1

Application

Number: EP19830104412 19830505

Priority Number

(s): DE19823218129 19820514; DE19823218130 19820514

IPC

Classification: C07D405/06; C07D405/14; A01N43/64; A01N43/50; A61K31/41; C07C25/24;

C07D303/08

EC

Classification: A01N43/50, A01N43/653, C07C17/26B4, C07D303/08, C07D521/00B1E2C,

C07D521/00B1E2H

Equivalents:

AU1458883, AU557154,  ES8402833, IL68433, NL971020I, NZ204222

Cited

Documents: EP0061051; EP0023103

### Abstract

1. Claims for the Contracting States : BE CH DE FR GB IT LI NL SE An azolylmethyloxirane of the general formula I see diagramm : EP0094564,P22,F4 where A and B are identical or different and, independently of one another, are naphthyl, biphenyl or phenyl, it being possible for the phenyl radical to be substituted by halogen or nitro, or by alkyl, alkoxy or haloalkyl, each of 1 to 4 carbon atoms, or by phenoxy or phenylsulfonyl, and Z is CH or nitrogen, or a physiologically tolerated or plant-tolerated salt thereof. 1.

Claims for the Contracting State : AT A process for the preparation of a azolylmethyloxirane of the general formula I see diagramm : EP0094564,P23,F7 where A and B are identical or different, and independently of one another, are naphthyl, biphenyl or phenyl, it being possible for the phenyl radical to be substituted by halogen or nitro, or by alkyl, alkoxy or haloalkyl, each of 1 to 4 carbon atoms, or by phenoxy or phenylsulfonyl, and Z is CH or nitrogen, or a physiologically tolerated salt thereof, wherein (a) a compound of the formula II see diagramm : EP0094564,P24,F1 where A and B have the above meanings and L is a leaving group which can undergo nucleophilic substitution, is reacted with a compound of the formula III see diagramm : EP0094564,P24,F2 where Me is a hydrogen atom or a metal atom, and Z is CH or nitrogen, or (b) a compound of the formula II, where A and B have the above meanings and L is a hydroxyl group, is reacted with a compound of the formula IV see diagramm : EP0094564,P24,F3 where Z has the above meanings and Y is carbon or sulphur, or (c) a compound of the formula V see diagramm : EP0094564,P24,F4 where Z, A and B have the above meanings, is epoxidized, or (d) a compound of the formula VI see diagramm : EP0094564,P24,F5 where Z and A have the above meanings, is reacted with a compound of the general formula VII see diagramm : EP0094564,P24,F6 where B has the above meanings, R\*\*1 and R\*\*2 , which may be identical or different, are each methyl or phenyl, and n is 0 or 1, and, if desired, the compound thus obtained is converted into a salt with a physiologically tolerated acid.

**BEST AVAILABLE COPY**

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 094 564  
A2

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 83104412.8

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 405/06  
C 07 D 405/14, A 01 N 43/64  
A 01 N 43/50, A 61 K 31/41  
//C07C25/24, C07D303/08

(22) Anmeldetag: 05.05.83

(30) Priorität: 14.05.82 DE 3218129  
14.05.82 DE 3218130

(72) Erfinder: Meyer, Norbert, Dr.  
Stahlbuehrling 155a  
D-6802 Ladenburg(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
23.11.83 Patentblatt 83/47

(72) Erfinder: Pommer, Ernst-Heinrich, Dr.  
Berliner Platz 7  
D-6703 Limburgerhof(DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(72) Erfinder: Ammermann, Eberhard, Dr.  
Sachsenstrasse 3  
D-6700 Ludwigshafen(DE)

(71) Anmelder: BASF Aktiengesellschaft  
Carl-Bosch-Strasse 38  
D-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: Kohlmann, Friedrich-Wilhelm, Dr.  
An der Duene 6  
D-2082 Moorrege(DE)

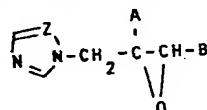
(72) Erfinder: Janssen, Bernd, Dr.  
Leuschnerstrasse 18a  
D-6700 Ludwigshafen(DE)

(72) Erfinder: Wesenberg, Walter  
Dorfstrasse 15  
D-2421 Bujendorf ueber Eutin(DE)

(72) Erfinder: Heberle, Wolfgang, Dr.  
An der Duene 4  
D-2082 Moorrege(DE)

(54) Azolylmethyloxirane, ihre Herstellung und Verwendung als Arznei- und Pflanzenschutzmittel.

(57) Es werden Verbindungen der Formel



worin A, B and Z die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sowie deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich als Antimykotika und als Fungizide.

EP 0 094 564 A2

BASF Aktiengesellschaft

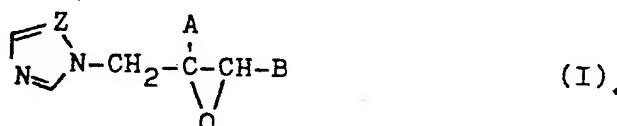
O.Z. 0050/35922/  
35923

Azolylmethyloxirane, ihre Herstellung und Verwendung als  
Arznei- und Pflanzenschutzmittel

Die Erfindung betrifft neue Azolverbindungen, Verfahren zu  
5 deren Herstellung, diese enthaltende therapeutische  
Mittel, die als Antimykotika verwendet werden können und  
deren Verwendung bei der Heilung von Krankheiten sowie  
Fungizide, die diese Verbindungen enthalten.

10 Es sind zahlreiche antimykotische Mittel, wie z.B. Micon-  
azol (DE-OS 19 40 388) bekannt. Ihre Wirkungen befriedigen  
nicht immer (Lit.: Chemotherapy 22, 1 (1976); Dtsch.  
Apoth. Ztg. 118, 1269 (1978); Z. Hautkr. 56, 1109 (1981)).  
Es ist weiter bekannt, Azolverbindungen, z.B. Azolylmethyl-  
15 carbinole oder Azolylmethylketone (DE-OS 24 31 407,  
FR-PS 2 249 616) als Fungizide zu verwenden. Der vor-  
liegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue und  
wirksamere Antimykotika bzw. Fungizide zur Verfügung zu  
stellen.

20 Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der Formel I



in der  
A und B gleich oder verschieden sind und Alkyl mit 1 bis  
4 Kohlenstoffatomen, Naphthyl, Biphenyl oder Phenyl be-  
30 deuten, wobei der Phenylrest durch Halogen, Nitro, Alkyl,  
Alkoxy oder Halogenalkyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoff-  
atomen, Phenoxy sowie den Phenylsulfonylrest substituiert  
sein kann,  
Z für die CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom steht sowie  
35 deren physiologisch bzw. für Pflanzen verträgliche Säure-  
WK/St

\* additions-Salze gute antimikrobielle, insbesondere antimykotische, und fungizide Eigenschaften aufweisen.

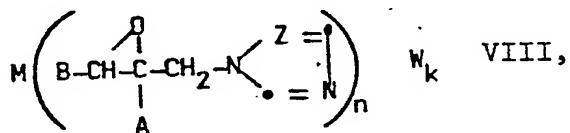
Die neuen Verbindungen der Formel I enthalten chirale Zentren und werden im allgemeinen in Form von Racematen oder als Diastereomerengemische von erythro- sowie threo-Formen erhalten. Die erythro- und threo-Diastereomeren lassen sich bei den erfundungsgemäßen Verbindungen beispielsweise aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit oder durch Säulenchromatographie trennen und in reiner Form isolieren. Aus solchen einheitlichen Diastereomerenpaaren kann man mit bekannten Methoden einheitliche Enantiomere erhalten. Als antimikrobielle Mittel kann man sowohl die einheitlichen Diastereomere bzw. Enantiomere wie auch deren bei der Synthese anfallende Gemische verwenden. Entsprechendes gilt für die fungiziden Mittel.

A und B bedeuten beispielsweise: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, p-Biphenyl, Phenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Bromphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 4-tert.-Butoxyphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Ethylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl und 4-Phenylsulfonylphenyl.

Bevorzugt sind: Methyl, tert.-Butyl, Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2,4-Dichlorphenyl und 4-tert.-Butylphenyl.

Als übliche Säuren zur Bildung physiologisch verträglicher Salze kommen vorzugsweise Halogenwasserstoffsäuren, wie z.B. Chlorwasserstoffsäure und Bromwasserstoffsäure, insbesondere die Chlorwasserstoffsäure, mit der die erfundungsgemäßen Verbindungen besonders gut kristallisierende 5 Säle bilden, in Frage, ferner Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, mono- und bifunktionelle Carbonsäuren und Hydroxycarbonsäuren, wie Essigsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Salicylsäure, Sorbinsäure, Milchsäure sowie Sulfonssäuren, P-Toluolsulfonsäure und 1,5-Naphthalindisulfonsäure.

15 Säureadditionssalze für Fungizide sind beispielsweise die Hydrochloride, Bromide, Sulfate, Nitrates, Phosphate, Oxalate oder Dodecyl-benzolsulfonate. Die Wirksamkeit der Salze geht auf das Kation zurück, so daß die Wahl des Anions beliebig ist. Nichtphytotoxische Anionen werden bevorzugt. Sie werden hergestellt durch Umsetzung der 20 Azolylmethyloxirane mit den entsprechenden Säuren. Metallkomplexe sind Verbindungen der Formel VIII



in der A, B und X die oben angegebene Bedeutung haben und M ein Metall, z.B. Kupfer, Zink, Zinn, Mangan, Eisen, Kobalt oder Nickel bedeutet, W für das Anion einer anorganischen Säure steht, z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Bromwasserstoffsäure und n und k 1, 2, 3 oder 4 bedeuten. Sie werden hergestellt durch Umsetzung 30 der Azolylmethyloxirane mit den entsprechenden Metallsalzen.

0094564

BASF Aktiengesellschaft

- 4 -

O.Z. 0050/35922/  
35923

Die neuen Verbindungen der Formel I lassen sich herstellen,  
indem man

a) eine Verbindung der Formel II

5



in welcher A und B die angegebenen Bedeutungen haben  
10 und L eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe  
darstellt, mit einer Verbindung der Formel III



15

in der Me ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom be-  
deutet und Z für eine CH-Gruppe oder ein Stickstoff-  
atom steht, zur Umsetzung bringt, oder

20

b) eine Verbindung der Formel II, in der A und B die oben  
angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Hydroxy-  
gruppe steht, mit einer Verbindung der Formel IV

25

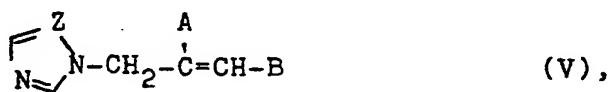


30

in welcher Z die angegebene Bedeutung hat und Y ein  
Kohlenstoff- oder ein Schwefelatom bedeutet, zur  
Reaktion bringt oder

c) eine Verbindung der Formel V

35



in welcher Z, A und B die angegebene Bedeutung haben,  
epoxidiert oder

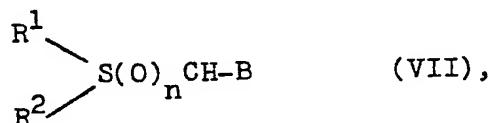
d) eine Verbindung der Formel VI

5



in welcher Z und A die angegebene Bedeutung haben, mit  
10 einer Verbindung der allgemeinen Formel VII

10



15

in welcher B die angegebene Bedeutung hat, R<sup>1</sup> sowie  
R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden voneinander sein  
können, eine Methyl- oder Phenyl-Gruppe bedeuten und n  
Null oder Eins bedeutet, zur Reaktion bringt und die  
20 so erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre  
Salze mit physiologisch verträglichen Säuren überführt.

Die Reaktion a) erfolgt - falls Me ein Wasserstoffatom  
bedeutet - gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungs- oder  
25 Verdünnungsmittels, gegebenenfalls unter Zusatz einer an-  
organischen oder organischen Base und gegebenenfalls unter  
Zusatz eines Reaktionsbeschleunigers bei Temperaturen zwi-  
schen 10 und 120°C. Zu den bevorzugten Lösungs- oder Ver-  
dünnungsmitteln gehören Ketone wie Aceton, Methylethyl-  
30 keton oder Cyclohexanon, Nitrile wie Acetonitril, Ester  
wie Essigsäureethylester, Ether wie Diethylether, Tetra-  
hydrofuran oder Dioxan, Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid,  
Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder N-Methyl-  
pyrrolidon, ferner Sulfolan oder entsprechende Gemische.

35

5      Geeignete Basen, die gegebenenfalls auch als säurebindende Mittel bei der Reaktion verwendet werden können, sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid; Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- und Kaliumhydrogencarbonat, Über-  
schüsse an 1,2,4-Triazol, Pyridin oder 4-Dimethylamino-pyridin. Es können aber auch andere übliche Basen verwendet werden.

10     Als Reaktionsbeschleuniger kommen vorzugsweise Metallhalogenide wie Natriumiodid oder Kaliumiodid, quaternäre Ammoniumsalze wie Tetrabutylammoniumchlorid, -bromid oder -iodid, Benzyl-tri-ethylammoniumchlorid oder -bromid oder Kronenether wie 12-Krone-4, 15-Krone-5, 18-Krone-6, Di-  
benzo-18-Krone-6 oder Dicyclohexano-18-Krone-6 in Frage.  
15

20     Die Umsetzung wird im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, drucklos oder unter Druck, kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt.

25     Ist Me ein Metallatom wird die Reaktion a) gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels und gegebenenfalls unter Zusatz einer starken anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C durchgeführt. Zu den bevorzugten Lösungs- oder Verdünnungsmitteln gehören Amide wie Dimethylformamid, Diethylformamid, Dimethylacetamid, Diethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethyl-phosphortriamid, Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid und schließlich Sulfolan.  
30

35     Geeignete Basen, die gegebenenfalls auch als säurebindende Mittel bei der Reaktion verwendet werden können, sind beispielsweise Alkalihydride wie Lithium-, Natrium- und Kaliumhydrid, Alkaliamide wie Natrium- und Kaliumamid, ferner Natrium- oder Kalium-tert.-butoxid, Lithium-,

0094564

BASF Aktiengesellschaft

- 7 -

O.Z. 0050/35922/  
35923

• Natrium- oder Kalium-triphenylmethyl und Naphthalin-lithium, -natrium oder -kalium.

Für die Reaktion b) kommen als Verdünnungsmittel polare  
organische Lösungsmittel wie Nitrile, z.B. Acetonitril,  
Sulfoxide, z.B. Dimethylsulfoxid, Formamide, z.B. Dimethylformamid, Ketone, z.B. Aceton, Ether, z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran und insbesondere Chlorkohlenwasserstoffe, z.B. Methylenchlorid und Chloroform, in Frage.

Man arbeitet im allgemeinen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei 20 bis 80°C. Bei Anwesenheit eines Lösungsmittels wird zweckmässigerweise beim Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels gearbeitet.

Bei der Durchführung des Verfahrens b) setzt man auf 1 Mol der Verbindung der Formel II (L = OH), vorzugsweise etwa 1 Mol Carbonyl-bis-1,2,4-triazol-(1) bzw. Carbonyl-bis-imidazol-(1) oder 1 Mol Sulfonyl-bis-1,2,4-triazol-(1) bzw. Sulfonyl-bis-imidazol-(1) ein oder erzeugt Sulfonyl-bis-1,2,4-triazol-(1) bzw. Sulfonyl-bis-imidazol-(1) in situ. Zur Isolierung der Verbindungen der Formel I wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit einem organischen Solvens aufgenommen und mit Wasser gewaschen.

Die neuen Ausgangsverbindungen II erhält man durch Epoxidierung der entsprechenden Olefine IX:



(vgl. G. Dittus in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965, Bd. VI, 3, Seite 385 ff).

" Die Verbindung IX stellt man her, indem man Olefine der Formel X



5

nach bekannten Methoden in Allylposition halogeniert oder oxidiert.

Geeignete Halogenierungsreagenzien sind N-Chlor- und  
 10 N-Bromsuccinimid in halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Tetrachlorkohlenstoff, Trichlorethan oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C. Zur Allyloxidation verwendet man Perester wie Perbenzoësäure-tert.-butylester oder Peressigsäure-tert.-butylester in Anwesenheit eines  
 15 Schwermetallsalzes wie z.B. Kupfer-I-chlorid oder Kupfer-I-bromid. Man arbeitet in inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die so erhaltenen Allyl-halogenide bzw. -alkohole IX  
 20 werden anschließend in die entsprechenden Epoxide II (L=Halogen, OH) übergeführt. Dazu oxidiert man die Olefine IX mit Peroxycarbonsäuren wie Perbenzoësäure, 3-Chlorperbenzoësäure, 4-Nitroperbenzoësäure, Monoperphthalsäure, Peressigsäure, Perpropionsäure, Permaleinsäure, Monoperbernsteinsäure, Perpelargonsäure oder Trifluorperessigsäure in indifferenten Lösungsmitteln, vorzugsweise chlorierten Kohlenwasserstoffen, z.B. Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichlorethan, aber gegebenenfalls auch in Essigsäure, Essigester, Aceton oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Puffers wie Natriumacetat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Binatriumhydrogenphosphat, Triton B. Man arbeitet zwischen 10 und 100°C und katalysiert die Reaktion gegebenenfalls z.B. mit Iod, Natriumwolframat oder Licht. Zur Oxidation eignen sich auch alkalische Lösungen von Wasserstoffper-

5        oxid (ca. 30 %ig) in Methanol, Ethanol, Aceton oder Aceto-nitril bei 25 bis 30°C sowie Alkylhydroperoxide, z.B. tert.-Butylhydroperoxid, unter Zusatz eines Katalysators, z.B. Natriumwolframat, Perwolframsäure, Molybdänhexa-carbonyl oder Vanadylacetylestercarbonat. Die genannten Oxi-dationsmittel lassen sich z.T. in situ erzeugen.

10      Während die so erhaltenen Epoxihalogenide II (L=Halogen) gemäß Verfahren a) sofort umgesetzt werden können, lässt man die entsprechenden Epoxialkohole II (L=OH) entweder mit Verbindungen der Formel IV gemäß Verfahren b) reagieren oder überführt dieselben in reaktive Ester, die dann mit den Verbindungen III gemäß Verfahren a) umgesetzt werden.

15      20      25      Die Darstellung der reaktiven Ester die mit III umgesetzt werden, erfolgt nach allgemein bekannten Methoden (Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1955, Band 9, Seiten 388, 663, 671). Solche Ester sind beispielsweise Methansulfonsäure-ester, Trifluormethansulfonsäureester, 2,2,2-Trifluor-methansulfonsäureester, Nonafluorbutansulfonsäureester, 4-Methylbenzolsulfonsäureester, 4-Brombenzolsulfonsäure-ester, 4-Nitrobenzolsulfonsäureester oder Benzolsulfon-säureester.

30      Die zum Teil unbekannten Verbindungen X lassen sich ent-sprechend allgemein bekannten Verfahren zur Olefinsynthese (Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1972 Bd. V, 1b) her-stellen.

35      Das Verfahren c) erfolgt analog der Epoxidierung der Ver-bindungen IX.

Die Ausgangsverbindungen V sind z.T. bekannt  
(DE-OS 25 49 798) oder lassen sich nach den dort angegebenen Methoden herstellen.

5 Für das erfindungsgemäße Verfahren d) setzt man literaturbekannte Azolylketone (z.B. DE-OS 20 63 857) der Formel VI mit Schwefelderivaten der Formel VII um.

10 Die Alkylidensulfurane VII ( $n = 0$ ) und Oxsulfurane VII ( $n = 1$ ) werden nach bekannten allgemeinen Methoden (z.B. H.O. House, Modern Synthetic Reactions, 2nd Ed., W.A. Benjamin, Menlo Park 1972, S. 712 ff) in situ hergestellt und in inerten Lösungsmitteln, vorzugsweise Ethern wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Mischungen aus 15 beiden oder in Kohlenwasserstoffen wie Pentan, Hexan oder Petrolethern bei Temperaturen zwischen -78 und 30°C mit den Azolylketonen VI umgesetzt.

20 Die so erhaltenen Verbindungen der Formel I werden nach üblichen Methoden isoliert, gegebenenfalls gereinigt und gegebenenfalls mit Säuren zu Salzen umgesetzt.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Azolderivate neben einer guten antibakteriellen und antimykotischen in-vitro-Wirksamkeit eine bessere, therapeutisch nutzbare in-vivo-Wirksamkeit, insbesondere gegen Dermatophyten und Candida, als bekannte Präparate. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe stellen somit eine wertvolle Bereicherung der Pharmazie dar.

30 Die Wirkung gegen Dermatophyten, Bakterien und Protozoen kann nach Methoden, wie sie beispielsweise in P. Klein, Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis, Springer-Verlag Berlin, 1957, beschrieben wird, aufgezeigt werden. Die überraschende

„

0094564

BASF Aktiengesellschaft

- 11 -

O.Z. 0050/35922/  
35923

Wirkung gegenüber Hefen wurde im Pseudomyzel- und Myzelphasentest mit Candida albicans nachgewiesen (vgl. DE-OS 30 10 093). Es wurde geprüft, welche minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) im Agardilutionstest erreicht werden. In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

10

15

20

25

30

35

0094564

BASF Aktiengesellschaft

- 12 -

O.Z. 0050/35922/  
35923

m

d

20

25

30

35

Tabelle 1

Antimikrobielle Wirksamkeit der neuen Verbindungen in vitro

| Substanz<br>Nr. | Minimale Hemmkonzentration (MHK) $\mu\text{g}/\text{ml}$ | Antimikrobielle Wirksamkeit |                              |           |           |                |               |                 |                 |                  |                    |      |
|-----------------|--|-----------------------------|------------------------------|-----------|-----------|----------------|---------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------------|------|
|                 |  | Epid.<br>flock.             | Microsp.<br>ferrug.<br>ment. | Cand.alb. | Cand.alb. | Abs.<br>corym. | Mucor<br>pus. | Strept.<br>sur. | E.coli<br>faec. | Trichom.<br>vag. | Entamoeb.<br>hist. |      |
| H               | H  | H                           | H                            | H         | H         | 6              | 8             | 16              | 32              | 64               | 128                | >128 |
| 6               | 0,125  | 0,0625                      | 0,125                        | 32        | <0,0039   | 8              | 0,0625        | 4               | 16              | 16               | >128               | >16  |
| 7               | 1  | 0,25                        | 1                            | 16        | 0,0156    | 1              | 4             | 2               | 16              | 16               | >128               | >16  |
| 9               | 1  | 0,25                        | 1                            | > 1       | <0,125    | 4              | 16            | 2               | 128             | 128              | >128               | >16  |
| 1               | 0,5  | 0,125                       | 0,5                          | 16        | <0,0039   | 0,5            | 1             | 1               | 16              | 128              | >128               | >16  |
| 3               | 4  | 2                           | 8                            | >128      | <0,125    | 2              | >128          | 1               | 32              | >128             | >128               | >1   |
| 18              | 0,25   | 0,25                        | 0,5                          | > 16      | 0,125     | 32             | 0,5           | 16              | 4               | 2                | >128               | >16  |
| 21              | 16   | 8                           | 16                           | 2         | 1         | 16             | >128          | 8               | 8               | 2                | >128               | >16  |
| 47              | 1  | 0,25                        | 1                            | 64        | 0,0156    | 2              | 16            | 2               | 8               | 4                | >128               | >16  |
| 29              | 2  | 2                           | 2                            | 128       | 0,25      | 8              | 16            | 4               | 16              | 4                | >128               | >16  |
| 30              | 8  | 2                           | 8                            | 64        | 2         | 16             | >128          | 8               | >128            | >128             | >16                | >1   |

• Auch im Modell der Meerschweinchentrichophytie (*Trichophyton mentagrophytes*) vgl. Heffter-Heubner: Handbuch d. exp. Pharmakologie, Vol. XVI/IIA, sind die neuen Verbindungen bei äußerlicher Anwendung besser wirksam als Vergleichssubstanzen.

5 Die neuen Substanzen sind auch oral wirksam wie sich aus der Behandlung der experimentellen Candidose an der Maus zeigen lässt. Hierzu wurden Gruppen von jeweils 10 ca. 20 g schweren Mäusen 2 Tage mit je 50 mg/kg Hydrocortison i.m. vorbehandelt, um ein gutes Angehen der Infektion zu erzielen. Die Mäuse wurden dann mit je 500.000 *Candida albicans*-Keimen i.v. infiziert und danach 4 Tage lang zweimal täglich mit je 100 mg/kg der zu prüfenden Substanzen 10 oral behandelt.

15 Neben der infizierten Gruppe und der nicht behandelten Kontrollgruppe wurden zum Vergleich je eine Gruppe mit Referenzsubstanzen behandelt. Dabei zeigten die Prüfsubstanzen bessere DC<sub>50</sub>-Werte als Referenzsubstanzen.

20 Im Modell der experimentellen Vaginitis mit *Candida albicans* an der Ratte konnten mit den Prüfsubstanzen in niedrigen therapeutischen Dosen nach oraler Gabe oder 25 lokaler Behandlung volle Ausheilungen der Infektionen erreicht werden:

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher besonders geeignet zur oralen und äußerlichen Behandlung von Pilzinfektionen an Mensch und Tier.

30 Als Indikationsgebiete an Mensch und Tier sind beispielsweise zu nennen: Dermatomykosen, Dermatophytosen und Systemmykosen, insbesondere verursacht durch 35 Dermatophyten - wie Species der Gattungen *Epidermophyton*,

0094564

BASF Aktiengesellschaft

- 14 -

O.Z. 0050/35922/  
35923

\* Microsporum oder Trichophyton - Hefen - wie Species der Gattungen Candida- und Schimmelpilze - wie Species der Gattungen Aspergillus, Mucor oder Absidia -.

5 Die Verbindungen können allein oder zusammen mit anderen bekannten Wirkstoffen, insbesondere Antibiotika, verwendet werden.

10 Die Herstellung der chemotherapeutischen Mittel oder Zubereitungen, die mit üblichen festen, halbfesten oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer zur Anwendung geeigneten Dosierung erfolgt in  
15 üblicher Weise, insbesondere durch Vermischen (vgl. H. Sucker et al, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978).

20 Als Darreichungsformen kommen beispielsweise Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, wässrige Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, gegebenenfalls sterile injizierbare Lösungen, nichtwässrige Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, Salben, Cremes, Pasten, Lotions etc. in Be- tracht.

25 Die therapeutisch wirksame Verbindung ist in pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von 0,5 bis 90 Gewichtsprozent der Gesamtmischung vorhanden.

30 Im allgemeinen können bei oraler Verabfolgung sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin der oder die Wirkstoffe in Mengen von etwa 1,0 bis etwa 10,0, vorzugsweise 2 bis 6 mg/kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise in  
35 Form mehrerer Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten

Ergebnisse verabreicht werden. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels, sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoffe auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß.

Die neuen Verbindungen wirken nicht nur gegen humanpathogene Pilze, sondern können auch als Fungizide in der Landwirtschaft eingesetzt werden.

Sie zeichnen sich hier durch eine hervorragende Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum von pflanzenpathogenen Pilzen, insbesondere aus der Klasse der Ascomyceten und Basidiomyceten, aus. Sie sind zum Teil systemisch wirksam und können als Blatt- und Bodenfungizide eingesetzt werden. Ferner können sie auch im Materialschutz verwendet werden.

Besonders interessant sind die fungiziden Verbindungen für die Bekämpfung einer Vielzahl von Pilzen an verschiedenen Kulturpflanzen oder ihren Samen, insbesondere Weizen, Roggen, Gerste, Hafer, Reis, Mais, Baumwolle, Soja, Kaffee, Bananen, Erdnüsse, Zuckerrohr, Obst und Zierpflanzen im Gartenbau, sowie Gemüse - wie Gurken, Bohnen und Kürbisgewächse -.

Die neuen Verbindungen sind insbesondere geeignet zur Bekämpfung folgender Pflanzenkrankheiten:

0094564

BASF Aktiengesellschaft

- 16 -

O.Z. 0050/35922/  
35923

Erysiphe graminis (echter Mehltau) in Getreide, Erysiphe cichoracearum (echter Mehltau) an Kürbisgewächsen,  
Podosphaera leucotricha an Äpfeln, Uncinula necator an  
Reben, Erysiphe polygoni an Bohnen, Sphaerotheca pannosa  
an Rosen, Puccinia-Arten an Getreide, Rhizoctonia solani  
an Baumwolle sowie Helminthosporiumarten an Getreide,  
Ustilago-Arten an Getreide und Zuckerrohr, Rhynchosporium  
secale an Getreide, Venturia inaequalis (Apfelschorf),  
Botrytis cinerea an Erdbeeren und Reben, Septoria nodorum  
an Getreide.

Die Verbindungen werden angewendet, indem man die Pflanzen mit den Wirkstoffen besprüht oder bestäubt oder die Samen der Pflanzen mit den Wirkstoffen behandelt. Die Anwendung erfolgt vor oder nach der Infektion der Pflanzen oder Samen durch die Pilze.

Folgende holz- und anstrichverfärbende Pilze, Moderfäulepilze und holzzerstörende Pilze lassen sich beispielsweise mit den erfindungsgemäßen Mitteln bekämpfen:  
Aureobasidium pullulans, Sclerophoma pityophila,  
Ceratocystis spec., Paecilomyces variotii, Hormiscium spec., Stemphylium spec., Phoma violacea, Cladosporium herbarum, Trichoderma viride, Chaetomium globosum,  
Humicola grisea, Merulius lacrimans, coniophora puteana,  
Lentinus lepideus, Lenzites trabea, Trametes versicolor,  
Stereum hirsutum, Fomes annosus.

Die neuen Substanzen können in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Stäube, Pulver, Pasten und Granulate. Die Anwendungsformen richten sich ganz nach den Verwendungszwecken; sie sollten in jedem Fall eine feine und gleichmäßige Verteilung der wirksamen Substanz gewährleisten.  
Die Formulierungen werden in bekannter Weise hergestellt,

z.B. durch Verstrecken des Wirkstoffs mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und Dispergiermitteln, wobei im Falle der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel auch andere organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können. Als Hilfsstoffe kommen dafür im wesentlichen in Frage: Lösungsmittel wie Aromaten (z.B. Xylol, Benzol), chlorierte Aromaten (z.B. Chlorbenzole), Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Alkohole (z.B. Methanol, Butanol), Amine (z.B. Ethanolamin, Dimethylformamid) und Wasser; Trägerstoffe wie natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) und synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate); Emulgiermittel wie nichtionogene und anionische Emulgatoren (z.B. Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate) und Dispergiermittel, wie Lignin, Sulfitablaugen und Methylcellulose.

Die fungiziden Mittel enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 und 95, vorzugsweise zwischen 0,5 und 90 Gew.% Wirkstoff.

Die Aufwandmengen liegen je nach Art des gewünschten Effektes zwischen 0,1 und 3 kg Wirkstoff oder mehr je ha. Die neuen Verbindungen können auch in Materialschutz eingesetzt werden. Bei der Anwendung der Wirkstoffe im Materialschutz, z.B. als Fungizide für Anstrichfarben und Weich-Polyvinylchlorid, betragen die Aufwandmengen 0,05 bis 5 % (Gew.%) Wirkstoff, bezogen auf das Gesamtgewicht der zu konservierenden Farben bzw. des mikrozid auszurüstenden Polyvinylchlorids. Die neuen Wirkstoffe können für den Holzschutz in Zubereitungen, wie Lösungen, Emulsionen, Pasten und Öldispersionen, angewendet werden. Die Zubereitungen enthalten im allgemeinen zwischen 0,1 und 95 Gew.% Wirkstoff, vorzugsweise 0,25 bis 50 %. Die

5 Aufwandmengen betragen je nach Art des gewünschten Effektes 0,5 bis 8 g Wirkstoff je m<sup>2</sup> zu schützender Holzoberfläche bzw. 50 bis 4000 g Wirkstoff/m<sup>3</sup> Holz. Anstrichfarben enthalten 1,5 bis 2 Gew.% Wirkstoff. Zum Schutz von Holzwerkstoffen werden die Wirkstoffe als Emulsion oder im Untermischverfahren dem Klebstoff in Mengen von 2 bis 6 Gew.% zugesetzt.

10 Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt durch Streichen, Spritzen, Sprühen, Tauchen oder Druckimprägnierungs- oder Diffusionsverfahren.

15 Die Mittel bzw. die daraus hergestellten gebrauchsfertigen Zubereitungen wie Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Pulver, Stäube, Pasten oder Granulate werden in bekannter Weise angewendet, beispielsweise durch Versprühen; Vernebeln, Verstäuben, Verstreuen, Beizen oder Gießen.

20 Die erfindungsgemäßen Mittel können in diesen Anwendungsformen auch zusammen mit anderen Wirkstoffen vorliegen, wie z.B. Herbiziden, Insektiziden, Wachstumsregulatoren und Fungiziden, oder auch mit Düngemitteln vermischt und ausgebracht werden. Beim Vermischen mit Fungiziden erhält man dabei in vielen Fällen eine Vergrößerung des fungiziden Wirkungsspektrums.

25 Die folgende Liste von Fungiziden, mit denen die erfindungsgemäßen Verbindungen kombiniert werden können, soll die Kombinationsmöglichkeiten erläutern, nicht aber einschränken.

Fungizide, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kombiniert werden können, sind beispielsweise:

7 Schwefel,  
Dithiocarbamate und deren Derivate, wie  
Ferridimethyldithiocarbamat,  
Zinkdimethyldithiocarbamat,  
5 Mangan-Zink-ethylendiamin-bis-dithiocarbamat und  
Zinkethylenbisdithiocarbamat,  
Tetramethylthiuramdisulfide,  
Ammoniak-Komplex von Zink-(N,N-ethylen-bis-dithiocarbamat)  
und  
10 N,N'-Polyethylen-bis-(thiocarbamoyl)-disulfid,  
Zink-(N,N'-propylen-bis-dithiocarbamat),  
Ammoniak-Komplex von Zink-(N,N'-propylen-bis-dithiocar-  
bamat) und N,N'-Polypropylen-bis-(thiocarbamoyl)-disulfid;

15 Nitroderivate, wie  
Dinitro-(1-methylheptyl)-phenylcrotonat,  
2-sec.-Butyl-4,6-dinitrophenyl-3,3-dimethylacrylat,  
2-sec.-Butyl-4,6-dinitrophenyl-isopropylcarbonat;

20 heterocyclische Substanzen, wie  
N-(1,1,2,2-Tetrachlorethylthio)-tetrahydrophthalimid,  
N-Trichlormethylthio-tetrahydrophthalimid,  
2-Heptadecyl-2-imidazolin-acetat  
2,4-Dichlor-6-(o-chloranilino)-s-triazin  
25 O,O-Diethyl-phthalimidophosphonothioat  
5-Amino-1-(bis-(dimethylamino)-phosphinyl)-3-phenyl-  
-1,2,4-triazol)  
2,3-Dicyano-1,4-Dithioanthrachinon  
2-Thio-1,3-dithio-(4,5-b)-chinoxalin  
30 1-(Butylcarbamoyl)-2-benzimidazol-carbaminsäuremethylester  
4-(2-Chlorphenylhydrazone)-3-methyl-5-isoxazolon  
Pyridin-2-thio-1-oxid  
8-Hydroxychinolin bzw. dessen Kupfersalz  
2,3-Dihydro-5-carboxanilido-6-methyl-1,4-oxathiin-4,4-  
35 -dioxyd

2,3-Dihydro-5-carboxanilido-6-methyl-1,4-oxathiin  
 2-(Furyl-(2))-benzimidazol  
 Piperazin-1,4-diylbis-(1-(2,2,2-trichlor-ethyl)-formamid  
 2-(Thiazolyl-(4)-benzimidazol  
 5 5-Butyl-2-dimethylamino-4-hydroxy-6-methyl-pyrimidin  
 Bis-(p-chlorphenyl)-3-pyridinmethanol  
 1,2-Bis-(3-ethoxycarbonyl-2-thioureido)-benzol  
 1,2-Bis-(3-methoxycarbonyl-2-thioureido)-benzol  
 sowie verschiedene Fungizide, wie  
 10 Dodecylguanidinacetat  
 3-(3-(3,5-Dimethyl-2-oxycyclohexyl)-2-hydroxyethyl)-  
 -glutarimid  
 Hexachlorbenzol  
 N-Dichlorfluormethylthio-N',N'-dimethyl-N-phenyl-schwe-  
 felsäurediamid  
 15 2,5-Dimethyl-furan-3-carbonsäureanilid  
 2-Methyl-benzoësäure-anilid  
 2-Jod-benzoësäure-anilid  
 1-(3,4-Dichloranilino)-1-formylamino-2,2,2-trichlorethan  
 20 2,6-Dimethyl-N-tridecyl-morpholin bzw. dessen Salze  
 2,6-Dimethyl-N-cyclododecyl-morpholin bzw. dessen Salze  
 DL-Methyl-N-(2,6-dimethyl-phenyl)-N-furoyl(2)-alaninat,  
 DL-N-(2,6-Dimethyl-phenyl)-N-(2'-methoxyacetyl)-alanin-  
 -methylester,  
 25 5-Nitro-isophthalsäure-di-isopropylester,  
 1-(1',2',4'-Triazolyl-1')-[1-(4'-chlorphenoxy)]-3,3-di-  
 methylbutan-2-on,  
 1-(1',2',4'-Triazolyl-1')-[1-(4'-chlorphenoxy)]-3,3-di-  
 30 methylbutan-2-ol,  
 N-(2,6-Dimethylphenyl)-N-chloracetyl-D,L-2-aminobutyrol-  
 acton,  
 N-(n-Propyl)-N-(2,4,6-trichlorphenoxyethyl)-N'-imidazol-  
 -yl-harnstoff,

1 N-Cyclohexyl-N-methoxy-2,5-dimethyl-furan-3-carbonsäureamid,

2,4,5-Trimethyl-furan-3-carbonsäureanilid,

5 5-Methyl-5-vinyl-3-(3,5-dichlorphenyl)-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin,

5-Methoxymethyl-5-methyl-3-(3,5-dichlorphenyl)-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin,

10 N-[3-(p-tert.-Butylphenyl)-2-methyl-propyl]-cis-2,6-dimethylmorpholin.

N-Formyl-N-morpholin-2,2,2-trichlorethylacetal

1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-ethyl-1,3-dioxolan-2-yl-methyl]-2H-1,2,4-triazol

15 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-4-n-propyl-1,3-dioxolan-2-yl-methyl]-1H-1,2,4-triazol.

Organozinnverbindungen, wie Tributylzinnoxid und Tributylzinnbenzoat

20 Methylenbisthiocyanat

Alkyl-dimethyl-benzylammoniumchlorid

Cetyl-pyridiniumchlorid

Chlorierte Phenole, wie Tetra- und Pentachlorphenol

Tetrachlorisophthalsäure-dinitril

25 2-Halogenbenzoësäureanilid

N-Cyclohexyl-N-methoxy-2,5-dimethyl-furan-3-carbonsäureamid

N,N-Dimethyl-N'-phenyl-(N-fluormethylthio)-sulfamid

N-Phenyl-N,N'-dimethyl-N'-fluordichlormethyl-thiosulfonyl-30 -diamid

Benzimidazol-2-carbaminsäure-methylester

2-Thiocyanomethyl-thiobenzothiazol

Kupfernaphthenat

Kupfer-6-oxychinolin

35

Alkali- und Metallsalze des N'-Hydroxy-N-cyclohexyl-di-  
azenumoxide

Für die folgenden Versuche wurden zu Vergleichszwecken die  
bekannten Wirkstoffe

1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(imidazol-1-yl)-ethan-1-ol A

(FR-22 49 616) und

(2,4-Dichlorphenyl)-1,2,4-triazol-1-yl-methylketon B

(DE-OS 24 31 407)

verwendet.

#### Versuch 1

##### Wirksamkeit gegen Weizenmehltau

Blätter von in Töpfen gewachsenen Weizenkeimlingen der  
Sorte "Jubilar" wurden mit wässriger Spritzbrühe, die 80 %  
(Gew.-%) Wirkstoff und 20 % Emulgiermittel in der Trocken-  
substanz enthielt, besprüht und 24 Stunden nach dem An-  
trocknen des Spritzbelages mit Oidien (Sporen) des Weizen-  
mehltaus (*Erysiphe graminis* var. *tritici*) bestäubt. Die  
Versuchspflanzen wurden anschließend im Gewächshaus bei  
Temperaturen zwischen 20 und 22°C und 75 bis 80 % relati-  
ver Luftfeuchtigkeit aufgestellt. Nach 7 Tagen wurde das  
Ausmaß der Mehltauentwicklung ermittelt.

Das Ergebnis des Versuches zeigte, daß beispielsweise die  
Verbindungen 1, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 44 und 46  
bei Anwendung als 0,025; 0,006; 0,0015 %igen Spritzbrühen  
eine bessere fungizide Wirkung hatten (beispielsweise  
100 %ige Wirkung) als die Wirkstoffe A oder B (beispiels-  
weise 90 %ige Wirkung).

0094564

BASF Aktiengesellschaft

- 23 -

O.Z. 0050/35922/  
35923

Versuch 2

Wirksamkeit gegen Weizenbraunrost

Blätter von in Töpfen gewachsenen Weizensämlingen der  
5 Sorte "Jubilar" wurden mit Sporen des Braunrostes  
(*Puccinia recondita*) bestäubt. Danach wurden die Töpfe für  
24 Stunden bei 20 bis 22°C in eine Kammer mit hoher Luft-  
feuchtigkeit (90 bis 95 %) gestellt. Während dieser Zeit  
keimten die Sporen aus und die Keimschlüche drangen in  
10 das Blattgewebe ein. Die infizierten Pflanzen wurden an-  
schließend mit wäßrigen Spritzbrühen, die 80 % Wirkstoff  
und 20 % Emulgiermittel in der Trockensubstanz enthielten,  
tropfnäß gespritzt. Nach dem Antrocknen des Spritzbelages  
wurden die Versuchspflanzen im Gewächshaus bei Tempe-  
15 raturen zwischen 20 und 22°C und 65 bis 70 % relativer Luft-  
feuchte aufgestellt. Nach 8 Tagen wurde das Ausmaß der  
Rostpilzentwicklung auf den Blättern ermittelt.

Das Ergebnis des Versuches zeigte, daß die Verbindungen 3,  
20 4, 6, 10, 11, 30, 31, 32, 33, 34, 38, 41, 42, 43, 44 und  
46 bei Anwendung als 0,025; 0,006; 0,0015 %ige Spritz-  
brühen eine bessere fungizide Wirkung (beispielsweise  
100 %ige Wirkung) hatten als die Wirkstoffe A oder B (bei-  
spielsweise 50 %ige Wirkung).

25

Versuch 3

Wirksamkeit gegen Gurkenmehltau

Blätter von in Töpfen gewachsenen Gurkenkeimlingen der  
30 Sorte "Chinesische Schlange" wurden im Zweiblattstadium  
mit einer Sporensuspension des Gurkenmehltaus (*Erysiphe*  
*cichoracearum*) besprüht. Nach etwa 20 Stunden wurden die  
Versuchspflanzen mit wäßriger Spritzbrühe, die 80 % Wirk-  
stoff und 20 % Emulgiermittel in der Trockensubstanz ent-  
35 hielt, bis zur Tropfnässe besprüht. Nach dem Antrocknen des

0094564

BASF Aktiengesellschaft

- 24 -

O.Z. 0050/35922/  
35923

5      Spritzbeläge wurden sie anschließend im Gewächshaus bei Temperaturen zwischen 20 und 22°C und 70 bis 80 % relativer Luftfeuchtigkeit aufgestellt. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der neuen Stoffe wurde das Ausmaß der Pilzwicklung nach 21 Tagen beurteilt.

10     Das Ergebnis des Versuches zeigt, daß beispielsweise die Verbindungen 1, 4, 6, 10, 11, 12, 14, 15, 18 19, 28, 31, 32, 33, 34, 36, 38, 40, 41, 42, 43, 44 und 45 bei Anwendung als 0,025 %ige Spritzbrühe eine gute fungizide Wirkung hatten (beispielsweise 100 %ige Wirkung).

Versuch 4

15     Wirksamkeit gegen Botrytis cinerea an Paprika

20     Paprikasämlinge der Sorte "Neusiedler Ideal Elite" wurden, nachdem sich 4 bis 5 Blätter gut entwickelt hatten, mit wässrigen Suspensionen, die 80 % Wirkstoff und 20 % Emulgiermittel in der Trockensubstanz enthielten, tropfnaß gespritzt. Nach dem Antrocknen des Spritzbelages wurden die Pflanzen mit einer Konidienaufschwemmung des Pilzes Botrytis cinerea besprüht und bei 22 bis 24°C in eine Kammer mit hoher Luftfeuchtigkeit gestellt. Nach 5 Tagen hatte sich die Krankheit auf den unbehandelten Kontrollpflanzen so stark entwickelt, daß die entstandenen Blattnekrosen den überwiegenden Teil der Blätter bedeckten.

25     Das Ergebnis des Versuches zeigte, daß beispielsweise die Verbindungen 1, 3, 4, 6, 10, 11, 12, 19, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 44 und 46 bei Anwendung als 0,05 %ige Spritzbrühe eine bessere fungizide Wirkung hatten (beispielsweise 97 %ige Wirkung) als die Wirkstoffe A oder B (beispielsweise 70 %ige Wirkung).

0094564

O.Z. 0050/35922/  
35923Versuch 5

Filtrierpapierscheiben mit einem Durchmesser von 13 mm und einer Stärke von 1 mm werden mit 0,2 ml Lösungen getränkt,  
5 die jeweils 200 Teile Wirkstoff je Million Teile Lösung (ppm) enthalten. Die Scheiben werden dann auf einem 2 %igen Malzextraktagar in Petrischalen gelegt, die zuvor getrennt mit Sporen des holzverfärbenden Pilzes *Pullularia pullulans* beimpft wurden. Anschließend werden die Schalen  
10 3 Tage lang bei 22 bis 24°C bebrütet. Nach dieser Zeit hat sich der Pilz in den Kontrollschenlen sehr gut entwickelt.

Die fungizide Wirksamkeit der Wirkstoffe wird anhand der um die Filtrierpapierscheiben herum entstandenen pilzfreien Zonen (Hemmhöfe) wie folgt beurteilt:

- kein Hemmhof (keine fungizide Wirksamkeit)
- + kleiner Hemmhof 2 mm (geringe fungizide Wirksamkeit)
- 20 ++ mittlerer Hemmhof 2 bis 6 mm (gute fungizide Wirksamkeit)
- +++ großer Hemmhof 6 mm (sehr gute fungizide Wirksamkeit)

| 25 | Wirkstoff<br>Nr. | Wirksamkeit gegen<br><i>Pullularia pullulans</i> |
|----|------------------|--|
|    | 22               | +++  |
|    | 42               | +++  |
| 30 | 50               | +++  |
|    | Kontrolle        | -  |

Versuch 6

Die Wirkstoffe werden in Aceton gelöst, in Mengen von 40 ppm einem verflüssigten 5 %igen Malzextraktagar zugesetzt. Der Agar wird in Petrischalen ausgegossen und nach dem Erstarren werden die fungizidhaltigen Nähragarplatten zentral mit Myzel der holzzerstörenden Pilze Coniophora puteana und Trametes versicolor, des Moderfäule und Stockflecken verursachenden Pilzes Chaetomium globosum sowie mit Sporen des grünen Holzschwämms Trichoderma viride beimpft.

Nach fünftägiger Bebrütung der Schalen bei 25°C wird die Entwicklung der Pilzkolonien auf dem Nährboden im Vergleich mit der Kontrolle (ohne Wirkstoff-Zusatz) beurteilt:

- 0 = kein Pilzwachstum (Pilzmyzel abgetötet)
- 1 = geringes Pilzwachstum (bis 1/3 der Agaroberfläche bewachsen)
- 20 2 = mittleres Pilzwachstum (bis 2/3 der Agaroberfläche bewachsen)
- 3 = ungehemmtes Pilzwachstum (gesamte Agaroberfläche bewachsen)

25

30

35

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

| Wirkstoff-Nr.                      | Wirksamkeit gegen ...        |                            |                            |
|------------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                    | <i>Coniocephora putteana</i> | <i>Trametes versicolor</i> | <i>Chaetomium globosum</i> |
|                                    |                              |                            | <i>Trichoderma viride</i>  |
| 10                                 | 0                            | 0                          | 0                          |
| 14                                 | 0                            | 0                          | 0                          |
| 15                                 | 0                            | 0                          | 3                          |
| 22                                 | 1                            | 0                          | 1                          |
| 23                                 | 0                            | 0                          | 0                          |
| 42                                 | 0                            | 0                          | 0                          |
| 44                                 | 0                            | 0                          | 1                          |
| 45                                 | 0                            | 0                          | 1                          |
| 46                                 | 0                            | 0                          | 0                          |
| 48                                 | 0                            | 0                          | 0                          |
| 49                                 | 0                            | 0                          | 1                          |
| 50                                 | 0                            | 0                          | 0                          |
| Kontrolle<br>(ohne Wirk-<br>stoff) | 5                            | 5                          | 5                          |

"Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

### I. Herstellung der Ausgangsstoffe

#### 5    Beispiel A

In eine Lösung von 229 g 2,4-Dichlorbenzyltriphenylphosphoniumchlorid un 800 ml trockenem Methanol wurden bei 10°C 63,6 g Kalium-tert.-butylat in 300 ml trockenem 10 Methanol eingetragen und nach einer halben Stunde 77,2 g 4-Chloracetophenon zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 Stunden unter Rückfluß gekocht, dann bei Raumtemperatur das abgeschiedene Salz abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Durch Digerieren des Rückstandes mit 15 Petrolether (50 bis 70°C) wurde vom Triphenylphosphinoxid abgetrennt und die Lösung im Vakuum eingedampft.

Der Rückstand wurde in 1 l Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen und mit 81,7 g N-Bromsuccinimid und 4 g 2,2'-Azoisobuttersäuredinitril unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter 20 Reaktion wurde das Succinimid durch Filtration abgetrennt, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 73,4 g (38,8 %) Z-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-brom-propen-1, 25 Fp = 128°C.

#### Beispiel B

Zu 14,6 g Magnesiumspänen in 400 ml trockenem Diethylether 30 wurden 118 g 2,4-Dichlorbenzylchlorid bei Siedetemperatur zugetropft. Nach Beendigung der Reaktion gab man 77,3 g 4-Chloracetophenon in 400 ml trockenem Diethylether hinzu. Anschließend zersetzte man mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung, trennte die organische Phase ab, wusch sie 35 neutral und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Ein-

10 engen im Vakuum wurde der Rückstand in 1 l Toluol aufgenommen und mit 4 g 4-Methylbenzolsulfonsäure am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Dehydrierung, wurde die Toluol-Phase mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand lieferte aus Methanol 107 g (71,9 %) E-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-propen-1, Fp = 84 bis 85°C.

10 Beispiel C

15 104 g E-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-propen-1 wurden mit 62,3 g N-Bromsuccinimid und 5 g 2,2'-Azoisobuttersäuredinitril in 1 l Tetrachlorkohlenstoff unter Rückfluß gekocht, das ausgeschiedene Succinimid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft.

20 Behandeln des Rückstandes mit Methanol ergab 91,5 g (69,4 %) Z-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-brompropen-1, Fp = 128°C.

Beispiel D

25 58,9 g Z-1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-brompropen-1 (vgl. Beispiel A) wurden mit 52,3 g 3-Chlorperoxybenzoësäure in 590 ml Chloroform unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion wurde die Chloroform-Phase mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser säurefrei gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem Rückstand erhielt man mit Methanol zwei Kristallfraktionen:

30 1. 41,3 g (70,2 %) 2-Brommethyl-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer A), Fp = 98 bis 99°C  
35 und

2. 12 g (20,4 %) 2-Brommethyl-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer B), Fp = 93 bis 95°C.

## II. Herstellung der Endprodukte

5

### Beispiel 1

Eine Lösung von 10 g 2-Brommethyl-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer A) (vgl. Beispiel D) in 50 ml N,N-Dimethylformamid wurde bei 100°C zu einer Schmelze aus 15,6 g Imidazol mit 1,37 g Natriummethylylat, aus der man das freigesetzte Methanol zuvor abdestillieren ließ, zugetropft. Nach 8 Stunden wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert; die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an einer Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (100:2) chromatographiert. Die gereinigten Fraktionen wurden eingedampft und aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhielt 4,6 g (47,5 %) 2-(1H-Imidazol-1-yl-methyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer A), Fp = 102 bis 103°C.

### Beispiel 2

25

6,2 g Imidazol und 1,3 g Natriumhydrid (50 %ige Dispersion in Mineralöl) wurden in 50 ml N,N-Dimethylformamid vorgelegt und bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus 12 g 2-Brommethyl-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer B) (vgl. Beispiel D) und 5 g Kaliumiodid in 50 ml N,N-Dimethylformamid versetzt. Nach 8 h wurde die Reaktionslösung auf Wasser gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft.

0094564

BASF Aktiengesellschaft

- 31 -

O.Z. 0050/35922/  
35923

Der Rückstand wurde aus Diisopropylether umkristallisiert und lieferte 9,4 g (82,5 %) 2-(1H-Imidazol-1-yl-methyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer B), Fp = 109°C.

5

Beispiel 3

10 20,9 g 1,2,4-Triazol und 4,4 g Natriumhydrid (50 %ige Dispersion in Mineralöl) wurden in 150 ml N,N-Dimethylformamid vorgelegt und bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus 39,2 g 2-Brommethyl-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer A) (vgl. Beispiel D) und 16,6 g Kaliumiodid in 150 ml N,N-Dimethylformamid versetzt. Nach 8 h wurde wie in Beispiel 2 aufgearbeitet und man erhielt 15 aus Diisopropylether 31 g (81,9 %) 2-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-(2,4-dichlorphenyl)-oxiran (Isomer A), Fp = 119°C.

20 Entsprechend Beispiel 1 und 2 wurden bzw. können die in Tabelle I aufgeführten Verbindungen hergestellt werden.

25

30

35

8  
25Tabelle

Bet-  
spiel  
Nr.

A

Z

Diastereomer

Fp.[°C]

| 4  | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     |  | CH | A       | 152-153   |
|----|--|---|--|----|---------|-----------|
| 5  | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                |  | CH | A       | 143-144   |
| 6  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |  | CH | A       | 103       |
| 7  | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |  | CH | A       | 107-108   |
| 8  | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                |  | CH | A       | 135       |
| 9  | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     |  | CH | A       | 138       |
| 10 | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |  | N  | A       | 133-134   |
| 11 | CH <sub>3</sub>                                    | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |  | CH | B       | 113-117,5 |
| 12 | CH <sub>3</sub>                                    | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |  | CH | A       | 98-104    |
| 13 | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                   | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                |  | N  | A       | 79- 80    |
| 14 | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                   | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                |  | CH | A x HCl | 214-216   |
| 15 | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     |  | N  | A x HCl | 148       |
| 16 | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     |  | CH | A       | 75        |
| 17 | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |  | N  | A       | 124       |
| 18 | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |  | CH | A       | 95        |
| 19 | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> |  | CH | B       | 160-162   |
| 20 | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 | 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> |  | N  | A       | 176-177   |

| Nr. | Beispiel  | A   |   | B  |   | Z  |           | Diastereomer |   | Fp.[°C]  |   |
|-----|---|---|---|--|---|----|-----------|--------------|---|----------|---|
|     |   | δ   | ε | δ  | ε | δ  | ε         | CH           | A | CH       | A |
| 21  | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                | 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> |   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |   | CH | A         |              |   | 132-134  |   |
| 22  | CH <sub>3</sub>   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |   | N  | A         |              |   | 105-108  |   |
| 23  | CH <sub>3</sub>   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |   | N  | B         |              |   | 80- 85   |   |
| 24  | CH <sub>3</sub>   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |   | N  | A:B = 1:1 |              |   | 70- 81   |   |
| 25  | 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                |   | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |   | CH | A         |              |   | 100-152  |   |
| 26  | 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                |   | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |   | N  | A         |              |   | 105-107  |   |
| 27  | 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |   | CH | A         |              |   | 101-113  |   |
| 28  | 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |   | N  | A         |              |   | 108-111  |   |
| 29  | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                | 3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |   | 3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  |   | CH | A x HCl   |              |   | 173      |   |
| 30  | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                | 3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |   | N  | A         |              |   | 77       |   |
| 31  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     | 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  |   | 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   |   | CH | A         |              |   | 159-161  |   |
| 32  | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                | 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  |   | 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   |   | N  | A         |              |   | 101-104  |   |
| 33  | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                | 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  |   | 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   |   | CH | A         |              |   | 107-109  |   |
| 34  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     | 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  |   | 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   |   | N  | A x HCl   |              |   | 77- 78,5 |   |
| 35  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     | 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  |   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      |   | CH | A         |              |   | 131-133  |   |
| 36  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     | 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                 |   | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |   | CH | A         |              |   | 108-110  |   |
| 37  | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                |   | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |   | CH | A         |              |   | 130-132  |   |
| 38  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     |   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      |   | N  | A         |              |   | 105-106  |   |
| 39  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                |   | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |   | N  | A         |              |   | 116-118  |   |
| 40  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     |   |   |  |   | N  | A         |              |   | 114-115  |   |

| Beispiel<br>Nr. | A   | B                                  | Z  | Diastereomer | Fp.[°C] | δ | δ' | δ'' | δ''' |
|-----------------|---|------------------------------------|----|--------------|---------|---|----|-----|------|
|                 |   |                                    |    |              |         | N | A  | N   | A    |
| 41              | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | N  | N            | 106-110 |   |    |     |      |
| 42              | 4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | N  | N            | 163-165 |   |    |     |      |
| 43              | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | N  | N            | 115-120 |   |    |     |      |
| 44              | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | N  | N            | 115-120 |   |    |     |      |
| 45              | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | N  | N            | 112-117 |   |    |     |      |
| 46              | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | N  | N            | 115-119 |   |    |     |      |
| 47              | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH | A            | 114-116 |   |    |     |      |
| 48              | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH | B            | 179-181 |   |    |     |      |
| 49              | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                                | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH | A            | 135-139 |   |    |     |      |
| 50              | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | N  | B            | 219-223 |   |    |     |      |
| 51              | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | N  | B            | 210-213 |   |    |     |      |
| 52              | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                                | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | N  | A            | 108-110 |   |    |     |      |
| 53              | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | CH | A            | Harz    |   |    |     |      |
| 54              | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | CH | B            | 118-121 |   |    |     |      |
| 55              | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | N  | A            | Harz    |   |    |     |      |
| 56              | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                                | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>      | N  | B            | Harz    |   |    |     |      |
| 57              | 4-(SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH | A            | 193-195 |   |    |     |      |
| 58              | 4-(SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH | B            | 204-205 |   |    |     |      |
| 59              | 4-(SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | N  | A            | 132-135 |   |    |     |      |
| 60              | 4-(SO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | N  | B            | 175-177 |   |    |     |      |

| Beispiel-Nr. | A   |    | B  |    | Z  | Diastereomer | Fp.[°C] |
|--------------|---|----|--|----|----|--------------|---------|
|              | 25  | 20 | 25   | 20 |    |              |         |
| 61           | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                  |    | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |    | N  | A            |         |
| 62           | 4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      |    | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |    | CH |              |         |
| 63           | 2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                  |    | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |    | CH |              |         |
| 64           | 2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                  |    | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |    | N  |              |         |
| 65           | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                  |    | 3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |    | CH |              |         |
| 66           | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                  |    | 3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |    | N  |              |         |
| 67           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                       |    | 3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |    | CH |              |         |
| 68           | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                       |    | 3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |    | N  |              |         |
| 69           | 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                  |    | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |    | CH |              |         |
| 70           | 3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                  |    | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |    | N  |              |         |
| 71           | 2-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   |    | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |    | CH |              |         |
| 72           | 2-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   |    | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |    | N  |              |         |
| 73           | 3,4-(O-CH <sub>2</sub> -O)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>            |    | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |    | CH |              |         |
| 74           | 3,4-(O-CH <sub>2</sub> -O)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>            |    | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |    | N  |              |         |
| 75           | 4-O-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> |    | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |    | CH |              |         |
| 76           | 4-O-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> |    | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |    | N  |              |         |
| 77           | 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    |    | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      |    | CH |              |         |
| 78           | 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    |    | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      |    | N  |              |         |
| 79           | 4-(O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  |    | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |    | CH |              |         |
| 80           | 4-(O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  |    | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |    | N  |              |         |

| Nr. | Beispiel   | A | B | Z   |   | Diastereomer | Fp.[°C] |
|-----|--|---|---|---|---|--------------|---------|
|     |  |   |   | α   | β |              |         |
| 81  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      |   |   | 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  |   | CH           |         |
| 82  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      |   |   | 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                  |   | N            |         |
| 83  | 2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>                   |   |   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |   | CH           | A       |
| 84  | 2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>                   |   |   | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>                |   | N            | A       |
| 85  | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |   |   | 1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>                                  |   | CH           |         |
| 86  | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |   |   | 1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>                                  |   | N            |         |
| 87  | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |   |   | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                |   | CH           | A       |
| 88  | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |   |   | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                |   | N            | A       |
| 89  | 2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>                   |   |   | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                |   | CH           | A       |
| 90  | 2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>                   |   |   | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                |   | N            | A       |
| 91  | 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |   |   | 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> |   | CH           | B       |
| 92  | 3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> |   |   | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                |   | N            | A       |
| 93  | 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                 |   |   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                     |   | CH           | A       |
|     |  |   |   | (Salz mit 1/2 Mol CuCl <sub>2</sub> )                             |   |              |         |

**" Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen:****Beispiel A****5** Tablette mit 250 mg Wirkstoff

Zusammensetzung für 1000 Tabletten:

|    |                               |       |
|----|-------------------------------|-------|
|    | Wirkstoff des Beispiels Nr. 3 | 250 g |
| 10 | Kartoffelstärke               | 100 g |
|    | Milchzucker                   | 50 g  |
|    | Gelatinelösung 4 %            | 45 g  |
|    | Talkum                        | 10 g  |

**15** Herstellung:

Der fein gepulverte Wirkstoff, Kartoffelstärke und Milchzucker werden gemischt. Die Mischung wird mit ca. 45 g 4 % Gelatinelösung durchfeuchtet, feinkörnig granuliert und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt, mit 10 g Talkum vermischt und auf einer Rundläufer-Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt. Die Tabletten werden in dicht schließende Behälter aus Polypropylen gefüllt.

**Beispiel B****25**

Creme aus 1 % Wirkstoff

|    |                                       |            |
|----|---------------------------------------|------------|
|    | Wirkstoff des Beispiels Nr. 3         | 1,0 g      |
|    | Glycerinmonostearat                   | 10,0 g     |
| 30 | Cetylalkohol                          | 4,0 g      |
|    | Polyethylenglykol-400-stearat         | 10,0 g     |
|    | Polyethylenglykol-sorbitanmonostearat | 10,0 g     |
|    | Propylenglykol                        | 6,0 g      |
|    | p-Hydroxybenzoësäuremethylester       | 0,2 g      |
| 35 | Entmineralisiertes Wasser             | ad 100,0 g |

**Herstellung:**

Der feinst gepulverte Wirkstoff wird mit Propylenglykol suspendiert und die Suspension in die auf 65°C erwärmte Schmelze aus Glycerinmonostearat, Cetylalkohol, Polyethylenglykol-400-stearat und Polyethylenglykolsorbitanmonostearat gerührt. In diese Mischung wird die 70°C heiße Lösung des p-Hydroxybenzoësäuremethylesters in Wasser emulgiert. Nach dem Erkalten wird die Creme über eine Kolloidmühle homogenisiert und in Tuben abgefüllt.

10

**Beispiel C****Puder mit 1 % Wirkstoff**

|    |                               |        |
|----|-------------------------------|--------|
| 15 | Wirkstoff des Beispiels Nr. 3 | 1,0 g  |
|    | Zinkoxid                      | 10,0 g |
|    | Magnesiumoxid                 | 10,0 g |
|    | Hochdisperses Siliciumdioxid  | 2,5 g  |
|    | Magnesiumstearat              | 1,0 g  |
| 20 | Talkum                        | 74,5 g |

**Herstellung:**

Der Wirkstoff wird auf einer Luftstrahlmühle mikronisiert und mit den anderen Bestandteilen homogen vermischt. Die Mischung wird durch ein Sieb (Maschenweite Nr. 7) geschlagen und in Polyethylenbehälter mit Streueinsatz abgefüllt.

**Beispiele für Fungizid-Zubereitungen:****30      Beispiel a**

Man vermischt 90 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 5 mit 10 Gewichtsteilen N-Methyl-alpha-pyrrolidon und erhält eine Lösung, die zur Anwendung in Form kleinstter Tropfen geeignet ist.

Beispiel b

10 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 7 werden in einer Mischung gelöst, die aus 90 Gewichtsteilen Xylol,  
5 6 Gewichtsteilen des Anlagerungsproduktes von 8 bis 10 Mol Ölsäure-N-monoethanolamid, 2 Gewichtsteilen Calciumsalz der Dodecylbenzolsulfonsäure und 2 Gewichtsteilen des Anlagerungsproduktes von 40 Mol Ethylenoxid an 1 Mol Ricinusöl besteht.

10

Beispiel c

20 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 8 werden in einer Mischung gelöst, die aus 60 Gewichtsteilen Cyclohexanon, 30 Gewichtsteilen Isobutanol, 10 Gewichtsteilen des Anlagerungsproduktes von 40 Mol Ethylenoxid an 1 Mol Ricinusöl besteht. Durch Eingießen und feines Verteilen der Lösung in Wasser erhält man eine wäßrige Dispersion.

20

Beispiel d

20 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 10 werden in einer Mischung gelöst, die aus 25 Gewichtsteilen Cyclohexanon, 65 Gewichtsteilen einer Mineralölfaktion vom  
25 Siedepunkt 210 bis 280°C und 10 Gewichtsteilen des Anlagerungsproduktes von 40 Mol Ethylenoxid an 1 Mol Ricinusöl besteht. Durch Eingießen und feines Verteilen der Lösung in Wasser erhält man eine wäßrige Dispersion.

30

Beispiel e

80 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 14 werden mit 3 Gewichtsteilen des Natriumsalzes der Diisobutylnaphthalin-alpha-sulfonsäure, 10 Gewichtsteilen des Natrium-35 salzes einer Ligninsulfonsäure aus einer Sulfitablaage und

7 Gewichtsteilen pulverförmigem Kieselsäuregel gut vermischt und in einer Hammermühle vermahlen. Durch feines Verteilen der Mischung in Wasser erhält man eine Spritzbrühe.

5

Beispiel f

3 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 15 werden mit 97 Gewichtsteilen feinteiligem Kaolin innig vermischt. Man erhält auf diese Weise ein Stäubemittel, das 3 Gew.% des Wirkstoffs enthält.

Beispiel g

15 30 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 16 werden mit einer Mischung aus 92 Gewichtsteilen pulverförmigem Kieselsäuregel und 8 Gewichtsteilen Paraffinöl, das auf die Oberfläche dieses Kieselsäuregels gesprührt wurde, innig vermischt. Man erhält auf diese Weise eine Aufbereitung des Wirkstoffs mit guter Haftfähigkeit.

20

Beispiel h

25 40 Gewichtsteile der Verbindung des Beispiels 18 werden mit 10 Teilen Natriumsalz eines Phenolsulfonsäure-harnstoff-formaldehyd-Kondensates, 2 Teilen Kieselgel und 48 Teilen Wasser innig vermischt. Man erhält eine stabile wässrige Dispersion.

30

Beispiel i

20 Teile der Verbindung des Beispiels 40 werden mit 2 Teilen Calciumsalz der Dodecylbenzolsulfonsäure, 8 Teilen Fettalkoholpolyglykolether, 2 Teilen Natriumsalz eines Phenolsulfonsäure-harnstoff-formaldehyd-Kondensates und

35

" 68 Teilen eines paraffinischen Mineralöls innig vermischt.  
Man erhält eine stabile ölige Dispersion.

Beispiel J

5

Zur Herstellung eines ölichen Holzschutzmittels mit 1 % Wirkstoff wird zunächst 1 Teil (Gewichtsteil) des Wirkstoffs 42 unter leichtem Erwärmen in 55 Teilen einer aromatreichen Benzinfaktion gelöst. Anschließend werden 10 Teile eines Alkydharzes zugefügt und bei Raumtemperatur mit Testbenzin auf 100 Teile ergänzt.

In entsprechender Weise werden ölige Holzschutzmittel mit 0,25 bis 5 Gew.% des Wirkstoffs hergestellt.

15

Zur Herstellung wasserabweisender Imprägnieranstriche können den ölichen Holzschutzmitteln sog. "water repellents" zugesetzt werden. Geeignete Substanzen sind beispielsweise Zinkstearat, Aluminiumstearat, Wachse. Ferner können zur Erzielung von Farbeffekten anorganische oder organische Pigmente in die Formulierungen eingearbeitet werden.

20

Zum Schutz des Holzes gegen Pilzbefall werden üblicherweise 50 bis 200 ml der angeführten ölichen Holzschutzmittel je m<sup>2</sup> Holzoberfläche durch Streichen, Spritzen oder Tauchen aufgebracht.

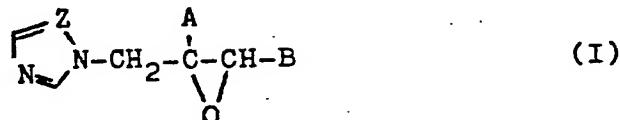
30

35

"Patentansprüche"

## 1. Azolylmethyloxirane der allgemeinen Formel I

5



10

in welcher

A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Naphthyl, Biphenyl oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest durch Halogen, Nitro, Alkyl, Alkoxy oder Halogenalkyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenoxy sowie den Phenylsulfonylrest substituiert sein kann,  
 Z für die CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom steht, sowie deren physiologisch bzw. für Pflanzen verträgliche Salze.

20

25

2. Verfahren zur Herstellung der Azolylmethyloxirane der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

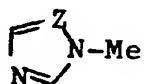
30



35

in welcher A und B die angegebenen Bedeutungen haben und L eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel III

5



(III)

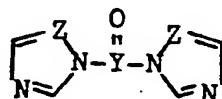
10

in der Me ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom bedeutet und Z für eine CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom steht, zur Umsetzung bringt, oder

15

b) eine Verbindung der Formel II, in der A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Hydroxygruppe steht, mit einer Verbindung der Formel IV

20



(IV),

25

in welcher Z die angegebene Bedeutung hat und Y ein Kohlenstoff- oder ein Schwefelatom bedeutet, zur Reaktion bringt oder

30

35

0094564

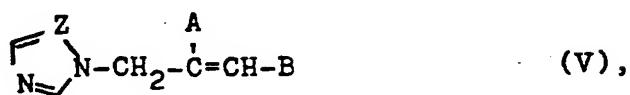
BASF Aktiengesellschaft

- 44 -

O.Z. 0050/35922/  
35923

c) eine Verbindung der Formel V

5



10

in welcher Z, A und B die angegebene Bedeutung  
haben, epoxidiert oder

d) eine Verbindung der Formel VI

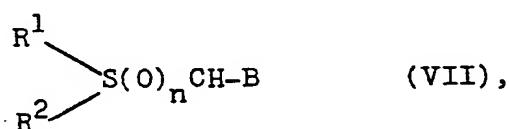
15



20

in welcher Z und A die angegebene Bedeutung ha-  
ben, mit einer Verbindung der allgemeinen For-  
mel VII

25



30

in welcher B die angegebene Bedeutung hat, R<sup>1</sup>  
sowie R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden voneinander  
sein können, eine Methyl- oder Phenyl-Gruppe be-  
deuten und n Null oder Eins bedeutet, zur Re-  
aktion bringt und die so erhaltenen Verbindungen  
gegebenenfalls in ihre Salze mit physiologisch  
bzw. für Pflanzen verträglichen Säuren überführt.

35

0094564

BASF Aktiengesellschaft

- 45 -

O.Z. 0050/35922/  
35923

3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1.
4. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.
5. Fungizides Mittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1.
- 10 6. Fungizides Mittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und inerte Zusatzstoffe.
- 15 7. Verfahren zur Bekämpfung von Pilzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine fungizid wirksame Menge einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 auf die Pilze oder auf durch Pilzbefall bedrohte Materialien, Flächen, Pflanzen oder Saatgüter einwirken läßt.

20

25

30

35

A1  
0094564

BASF Aktiengesellschaft

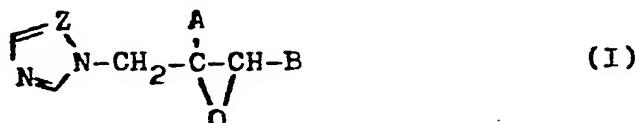
- 46 -

O.Z. 0050/35922/  
35923

Patentanspruch (für Österreich)

Verfahren zur Herstellung von Azolylmethyloxiranen  
der Formel I

5



10

in welcher

A und B gleich oder verschieden sind und unabhängig  
voneinander Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

15 Naphthyl, Biphenyl oder Phenyl bedeuten, wobei der  
Phenylrest durch Halogen, Nitro, Alkyl, Alkoxy oder  
Halogenalkyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,  
Phenoxy sowie den Phenylsulfonylrest substituiert sein  
kann,

20 Z für die CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom steht,  
sowie deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch  
gekennzeichnet, daß man

25 a) eine Verbindung der Formel II

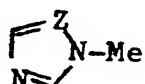
30



35

in welcher A und B die angegebenen Bedeutungen haben und L eine nukleophil substituierbare Abgangsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel III

5



(III)

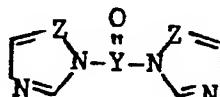
10

in der Me ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom bedeutet und Z für eine CH-Gruppe oder ein Stickstoffatom steht, zur Umsetzung bringt, oder

15

b) eine Verbindung der Formel II, in der A und B die oben angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Hydroxygruppe steht, mit einer Verbindung der Formel IV

20



(IV),

25

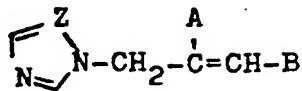
in welcher Z die angegebene Bedeutung hat und Y ein Kohlenstoff- oder ein Schwefelatombildet, zur Reaktion bringt oder

30

35

c) eine Verbindung der Formel V

5

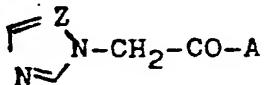


(V),

10 in welcher Z, A und B die angegebene Bedeutung  
haben, epoxidiert oder

d) eine Verbindung der Formel VI

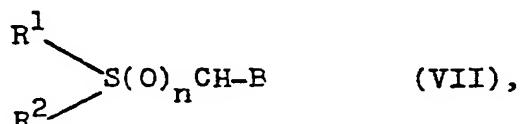
15



(VI),

20 in welcher Z und A die angegebene Bedeutung ha-  
ben, mit einer Verbindung der allgemeinen For-  
mel VII

25



(VII),

30

in welcher B die angegebene Bedeutung hat, R<sup>1</sup>  
sowie R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden voneinander  
sein können, eine Methyl- oder Phenyl-Gruppe be-  
deuten und n Null oder Eins bedeutet, zur Re-  
aktion bringt und die so erhaltenen Verbindungen  
gegebenenfalls in ihre Salze mit physiologisch  
verträglichen Säuren überführt.

35

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**